

新副腎皮質ホルモン剤の臨床的並びに実験的研究

著者	三浦 清
号	33
発行年	1961
URL	http://hdl.handle.net/10097/17666

氏 名 み 三 ち 浦 きよし 清

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 3 6 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 根 拠 法 規 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項

最 終 学 歴 昭和 2 9 年 3 月 東北大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 新 副 腎 皮 質 ホ ル モ ン 剤 の 臨 床 的 な 並 び に 実 験 的 研 究

論文審査委員 東北大学教授 鳥 飼 龍 生

東北大学教授 中 村 隆

東北大学教授 山 形 徹 一

論文内容要旨

第1報 主として臨床効果と副作用に関する検討

緒 言

副腎皮質ホルモン剤の研究に関する最近の動向は、臨床的に必要な抗炎症作用等を主として強化し他の不必要な作用を除くこと、即ち諸作用それぞれを分離することに努力が払われている。最近この目的にそつた新合成副腎皮質ホルモン剤として、Dexamethasone, Triamcinolone および Methylprednisolone が登場した。特に Dexamethasone は、動物実験により抗炎症作用が特に強化されていることが認められて脚光をあびた。

私は本研究において、Dexamethasone (D), Triamcinolone (T) および Methylprednisolone (M) を Prednisolone (P) と比較しながら、各剤の有する諸作用がはたして臨床的に分離されているか否かを探究し、併せて臨床的に最も有効な薬剤を検索した。次に、各剤投与によつて生ずる二次的副腎皮質機能低下と投与期間との関係や、皮質機能をなるべく抑制しないで臨床効果を低下させない投与法を追究し、更には一旦出現した皮質機能低下に対する対策等を検討した。

実験材料並びに実験方法

被検者は各種疾患々者並びに健常者の2群に別けた。健常対象群においては、主として各剤の流血中好酸球数減少作用並びに下垂体からのACTH分泌に対する抑制作用等を検討した。これらホルモン剤により治療を行つた各種疾患群においては、各剤の臨床効果並びに諸副作用について探究した。

各剤の抗リウマチ・抗炎症作用は、リウマチ患者について自覚的には関節痛の軽減を、又他覚的には関節腫脹、可動性の改善、更には発熱抑制等を指標とした。

塩類作用は、尿量、血圧、体重および血清電解質等の変化、更には尿中食塩排泄量を指標として検討した。

副腎皮質ホルモン分泌量の指標としては、尿中17-OHCS (細菌性 β -glucuronidaseを用いた竹本の方法の変法)、17-KS (Drekter等、三宅等の変法) および血中遊離型17-OHCS (Bayliss & Steinbeck法)を用いた。副腎皮質予備能の検討はACTH試験 (ACTH 25単位6時間点滴静注法又はACTH-Z 40単位筋注法)によつて行つた。流血中好酸球数はHinkelman氏法により測定した。

実験成績

1) 好酸球数減少作用においては、M8 mgとP10 mgとは効力等しく、D1.5 mgの効力はこれと略々等しかつたが、T8 mgの効力はこれに比しやや劣つていた。即ち同一効果をあげるに必要な用量としては、 $D1.5 \text{ mg} \approx M8 \text{ mg} = P10 \text{ mg} > T8 \text{ mg}$ の比率関係があつた。各剤共、午前9時に投与した場合、好酸球数減少作用の発現は極めて速やかで、又各剤共上記の投与量においては略々30時間効果が続いた。

2) 抗炎症・抗リウマチ作用においては、TおよびMは互に略々同程度で、Pの $\frac{5}{4}$ 倍或はそれ以上の効力があつた。DはPの5倍乃至10倍以上の作用があつた。

3) 塩類作用はMおよびD、特にDには全くなく、Tにも殆んどみられなかつた。

4) ネフローゼ症候群に対しては、PやACTH投与が無効であつた例においては各剤共無効であり、P有効例には各剤とも何れも有効であつた。又各剤における有効量の比は、好酸球数減少作用からみた比率と略々同率であつた。

5) P投与時にみられた臨床的諸副作用は、程度の差はあれ各剤いずれにもみられた。

6) D 1.5 mgの経口投与により、8時間後には血中遊離型17-OHCS値は殆んど零となつた。下垂体からのACTH分泌に対する抑制作用は、D 1.5 mg, T 8 mg, M 8 mgおよびP 10 mgを朝1回経口投与して毎2時間尿中17-OHCS排泄量の減少度から比較した結果、Dで最も大きくTで最も小さかつた。即ち、各剤のACTH分泌抑制作用には概ね、 $D 1.5 \text{ mg} \div M 8 \text{ mg} > P 10 \text{ mg} \div T 8 \text{ mg}$ の比率関係が認められた。D、TおよびM共朝1回経口投与した場合、尿中17-OHCS減少は極めて速やかにみられ、又各剤投与時共尿中17-OHCS減少の持続は略々30時間続いた。

7) 4種ホルモン剤の臨床的有效量を連日1カ月投与すると、ACTHに対する副腎皮質反応は明らかに低下した。所が、初め連日投与を行い、その後毎週3〜4日間続けて投与する間歇投与に切り換えた例においては、3〜21カ月に亘る長期投与にも拘らずACTHに対する副腎皮質反応の低下は認められなかつた。

8) ACTHに対する副腎皮質反応の低下が認められた症例にACTH-Z 40単位を連日投与すると、ホルモン剤投与期間の長短に拘わらず連日4日間の投与により、健常者にACTH-Z 40単位を1回投与した場合と略々同じ程度の尿中17-OHCS排泄量を示し、その後も著明に増加した。

総 括、考 按 並 び に 結 語

副腎皮質ホルモン剤研究の目的は、臨床的に有益な作用と忌むべき副作用とを分離することにある。私は最近登場した2・3の新副腎皮質ホルモン剤について、それらを各種疾患々者並びに健常者に投与して、各剤の塩類作用、抗炎症・抗リウマチ作用および下垂体からのACTH分泌に対する抑制作用等における効力比を検索し、更に各剤についてその臨床的諸作用がはたして分離されているか否かを探究した。

流血中好酸球数減少作用においては、DはPの約7倍強力であつたが、Mは約 $\frac{5}{4}$ 倍で、TはMより効力少し劣り、Pと余り差がなかつた。即ち、 $D 1.5 \text{ mg} \div M 8 \text{ mg} = P 10 \text{ mg} > T 8 \text{ mg}$ の比率関係があつた。

次にこの好酸球数減少作用と抗炎症・抗リウマチ作用とがいかなる関係にあるかを臨床的に各剤について検討した。Dは実験的肉芽腫抑制度を指標とした場合、その抗炎症作用が他の諸作用より一段と強化されていることが認められ脚光をあびたホルモン剤である。私の臨床的成績では、各剤の抗炎症・抗リウマチ作用は、TおよびMは互に略々同程度で共にPの $\frac{5}{4}$ 倍或はそれ以上の効力を有し、DはPの5倍乃至10倍以上の効力を有することが認められた。即ちD、M、T共、特にDにおいても、好酸球数減少作用と抗炎症作用との分離は認められなかつた。

各剤の塩類作用については、Tには殆んどなく、MおよびD、特にDには全然みられなかつた。即ち、これら新副腎皮質ホルモン剤の塩類作用とその他の作用とは、特にDにおいて分離していることが認められた。

ネフローゼ症候群に対しては、その塩類作用の面からは、沖中等の述べている如くT、MおよびDが、Pより有効であつた。併し、ホルモン剤の種類によつて効果に差はなく、又その効力比も好酸球数減少作用のそれと略々同率であつた。

これらホルモン剤の臨床観察から、各剤共その使用にあたっては、P投与時と同じ注意が必要と考えられた。

副腎皮質ホルモン剤使用に際して最も注意すべき点の1つは、そのACTH分泌抑制作用に基づく二次的副腎皮質機能低下の出現である。Bunim等によれば、Dは下垂体からのACTH分泌に対する抑制作用が最も大きいと云われ、私の成績においても同様の結果であつた。併し、臨床的に重要なことは、各剤のACTH分泌抑制作用とその他の諸作用との差に関する検討である。

この点に関する私の成績によれば、各剤のACTH分泌抑制作用においては、 $D 1.5 \text{ mg} \div M8 \text{ mg} > P 10 \text{ mg} \div T8 \text{ mg}$ の比率関係があつた。これは各剤の好酸球数減少作用における $D 1.5 \text{ mg} \div M8 \text{ mg} = P 10 \text{ mg} > T8 \text{ mg}$ の効力比と殆んど全く同じであつた。すでに述べた如く各剤の抗炎症・抗リウマチ効果やネフローゼ症候群に対する効果も、これと殆んど同率であつた。即ち、P、T、MおよびDの4種ホルモン剤の効力比は、好酸球数減少作用においても抗炎症・抗リウマチ作用においても、又ネフローゼ症候群に対する効果においても、更にはACTH分泌抑制作用においても略々常に一定し、これらの作用の間には分離が認められなかつた。従つて、これらホルモン剤を臨床的に使用する場合には、いずれもその臨床効果に相応して二次的副腎皮質機能低下を来す危険があつた。

以上のことから、ホルモン剤長期療法時の二次的副腎皮質機能低下を少なくするためには、薬剤の選択よりもその投与法であると考えられた。臨床効果の低下がなく而も二次的副腎皮質機能低下をなるべく来さない様な投与法が望まれる。

ホルモン剤連日3~4週間使用により副腎皮質機能低下が生ずると云われ(Bierrich等)、私の成績においても、各剤共連日1カ月の投与によりACTHに対する皮質反応は明らかに低下していることが認められた。所が、毎週3~4日間続けて投与する間歇投与法が臨床的に有効であつたネフローゼ症候群において、3~21カ月におよぶ長期間の投与によつてもACTHに対する皮質反応の低下が認められず、又連日投与により一旦生じた皮質機能低下もこの間歇投与に切り換えることにより回復し得ることを認めた。このことは臨床的に重要である。

次に私は、ACTHに対する皮質反応の低下が認められた症例に対してACTH-Z40単位を連日投与した場合、尿中ステロイド値の増加度と、ホルモン剤投与期間の長短との間には一定の関係がないことを認めた。ACTHに対する皮質反応の低下は連日1カ月使用で明らかとなるが、それ以上続けて投与しても、ACTHに対する反応度には変りがなく、一旦抑制された副腎皮質を賦活するには、ACTH-Z40単位4日間の連続投与で一様に有効であることが認められた。

各種ホルモン剤を朝1回経口投与した場合、ホルモン剤の種類に関係なく、その直接作用である好酸球数減少作用と、下垂体からのACTH分泌抑制を介して発現する血中Hydrocortisone減少速度との間には殆んど時間的な差がなく、共に極めて速やかであつた。又その持続は、好酸球数減少作用および尿中17-OHCS排泄量の変動から推察して、各剤共、私が検討した範囲の投与量においては、朝経口投与後約30時間は続くものと考えられた。

第2報 特に副腎皮質ホルモン療法の際の投与時刻に関する検討

緒 言

私は本研究においても皮質抑制の少ない投与法を探究した。即ち、副腎皮質ホルモン剤を1回経口投与した場合の副腎皮質機能の変動と、投与時刻との関係を検討し、ホルモン療法の際の投与時刻に関して、副腎皮質からのHydrocortisone分泌の生理的なリズムをなるべく変化させな

いで、而も臨床効果を低下させない投与法を検討した。

実験材料並びに実験方法

使用した副腎皮質ホルモン剤は、第1報と同様Dexamethasone (D), Triamcinolone (T), Methylprednisolone (M) および Prednisolone である。

被検者はすべて24時間尿中17-OHCS排泄量が正常な症例を選んだ。

ホルモン剤投与後の副腎皮質機能の指標としては、尿中17-OHCS排泄量並びに流血中好酸球数を用いた。1日のうち時刻をかえてホルモン剤を投与した場合の臨床効果の比較には、流血中好酸球数減少効果(減少度とその持続)を指標とした。

尿中17-OHCS排泄量は細菌性 β -glucuronidaseを用いて、竹本の方法の変法で、又流血中好酸球数はHinkelman氏法で測定した。

実験成績

1) 健常者にD1.5mg, T8mg, M8mgおよびP10mgを、午前9時に1回経口投与した場合、各剤共、その後約50時間に亘り毎2時間尿中17-OHCS排泄量は、正常対照時の日内変動とは異つた2つの峰をつくり、波状の変動を示した。T8mgを午後9時に投与した場合も同様であつた。

2) 健常者にD3mgを連日3日間毎日午前9時又は午後9時に1回経口投与して、尿中17-OHCS総排泄量を測定した結果、午前9時に投与した方が、午後9時に投与した場合より1.6倍多いことを認めた。

3) D1.5mgを午前9時に投与しても、午後9時に投与しても、好酸球数減少効果(減少率とその持続)には殆んど差がなかつた。而も16時間後には好酸球数は前値の25%に上り、24時間後においても尚60%以下であつた。T8mgを投与した場合は、午前9時に投与した方が、午後9時に投与した場合より、好酸球数減少効果は幾分大であつた。又共に28時間は効果が続いた。

総括、考按並びに結語

現在ホルモン療法に際しては一般に、1日における総投与量は、これを3~4回に等量に分割して投与する方法が行われている。併し健常者における血中遊離型17-OHCS値は1日のうちでかなりの変動を示し、朝から夜半にかけて次第に減少し、早朝に急激に増加して前値に戻るリズムを画くことが認められている。而も臨床的にホルモン療法の対象となるのは、多くは副腎皮質に異常のない症例である。Perkoff等によれば、ホルモン療法の対象となる各種疾患例においても、又発熱患者においても、血中遊離型17-OHCS値は健常者と略々同様の変動を示すという。そこで私は、ホルモン剤投与時刻に関して、副腎皮質機能を抑制し難く而も臨床効果を低下させない投与法を探究した。

ホルモン剤を朝1回経口投与した場合にも夕刻1回経口投与した場合にも、毎2時間尿中17-OHCS排泄量は約50時間に亘つて、正常対照時における日内変動とは異つた2つの峰をつくり、波状の変動を示した。而も、この変動と正常対照時の日内変動とを対比した結果、ホルモン剤を朝に投与した方が、夕刻に投与した場合より、副腎皮質機能の生理的リズムを抑制し難いことを認めた。この事実は、尿中17-OHCS総排泄量に関する検討の結果でも同様であつた。Di Raimondo等もホルモン剤は朝に投与した方が皮質抑制が少ないと述べている。

次に私は、ホルモン剤を時刻をかえて投与した場合の臨床効果を、好酸球数減少効果（減少度とその持続）から推定した。

その結果、ホルモン剤を朝経口投与した場合には、夕刻投与した場合に較べて好酸球数減少効果は略々等しいか、又は幾分大であつた。次に重要な点は、D 1.5 mg, T 8 mgのいずれも、これらを朝に投与した場合でも夕刻に投与した場合でも、24時間後においてもなおかなりの程度に効果があつたことである。第1報における私の成績からみて、投与ホルモン剤の好酸球数減少効果は、特にDにおいても、かなりの程度に臨床的諸作用を反映していると考えられた。

以上のことから、1) 副腎皮質ホルモン剤は朝投与する方が、夕刻投与するよりも、副腎皮質機能を抑制し難く、而もその好酸球数減少効果は、略々等しいかむしろ幾分大である。又その効果は朝投与しても、夕刻投与しても、24時間後に尚かなりの程度に続いている。2) 従つて、ホルモン療法において1日1回投与の場合には、朝に投与する方が有益である。井林等は分割投与時には夕刻の投与量を少なく、朝の投与量を多くすると副腎皮質抑制が少ないということをステロイド排泄量の面から結論しているが、これは好酸球数減少効果の面からも支持される。又各種疾患においてホルモン剤を漸減中止する場合には、まず夕刻の投与から除くことが妥当であり、維持量投与の際には、なるべく朝に投与すべきであると考えられる。

審 査 結 果 要 旨

第1報 主として臨床効果と副作用に関する検討

著者は新副腎皮質ホルモン剤Dexamethasone(D), Triamcinolone(T)およびMethyl-prednisolone(M)について、Prednisolone(P)と比較しながらその効果と副作用に関する臨床実験を行い、次の結果を得た。

1) 各剤共、その流血中好酸球数減少作用、抗炎症・抗リウマチ作用およびネフローゼ症候群に対する効果、更には下垂体からのACTH分泌に対する抑制作用等は、程度の差はあれPに比し増大した。併し、各剤共、これらの作用はPに比し互に殆んど平行して増大していた。従つて、各剤の有する諸作用の間には分離を認めなかつた。

2) 塩類作用はTには殆んどなく、MおよびD、特にDには全く認められなかつた。即ち、塩類作用とその他の作用とは、特にDにおいて分離していることを認めた。

3) 塩類作用を除き、P使用時にみられた臨床的諸副作用は、程度の差はあれT、MおよびDの使用時にもみられた。

4) 各剤共、その臨床的有效量の連日1カ月投与によりACTHに対する副腎皮質の反応が明らかに低下することを認めた。これに比し、毎週3~4日続けて投与する間歇投与法では、21カ月に亘る長期投与によつても副腎皮質反応の低下を認め得なかつた。

5) ACTHに対する副腎皮質反応低下例において、ACTH-Z40単位を連日4日投与した場合の尿中ステロイド値の増加度と、ホルモン剤使用期間の長短との間には、一定の関係を認めなかつた。

6) ホルモン剤1回経口投与時の好酸球数減少作用の発現速度と、下垂体を介する血中Hydrocortisone減少作用のそれとの間には殆んど時間的な差が認められず、共に極めて速やかであつた。又その効果は共に略々30時間続いた。

第2報 特に副腎皮質ホルモン療法の際の投与時刻に関する検討

ホルモン剤投与時刻と副腎皮質機能抑制度および臨床効果との関連につき検討し、次の結果を得た。

1) ホルモン剤1回経口投与後の毎2時間尿中17-OHCS排泄量は、朝投与した場合も夕刻投与した場合も、約50時間に亘つて、正常対照時における日内変動とは異つた2つの峰をつくり、波状の変動を示した。

2) ホルモン剤を朝に投与した方が、夕刻に投与した場合より、副腎皮質機能の抑制は軽度であつた。而も好酸球数減少効果は、朝に投与した場合には、夕刻に投与した場合に比し、略々等しいかむしろ幾分増大した。又好酸球数減少効果は朝投与した場合も夕刻投与した場合も、24時間後になおかなりの程度にあることを認めた。

3) 従つて、ホルモン療法において1日1回投与する場合には、朝に投与する方が臨床上妥当と考えた。又分割投与の場合には、なるべく夕刻の投与量を少なくし、朝の投与量を多くすることが合理的と考えた。